Über

Cinchotintoxin

und einige

Derivate des Cinchotoxins.

Von der

Technischen Hochschule zu München

zur

Erlangung der Würde

eines

DOKTORS DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

(Doktor-Ingenieurs)

genehmigte Dissertation.

Vorgelegt von

RODERICH KÖNIG

aus Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 1901.

Referent: Prof. Dr. Andreas Lipp.

Korreferent: Prof. Dr. Gustav Schultz.

NÜRNBERG.

Wilh. Tümmel's Buch- und Kunstdruckerei

1902.

Über

Cinchotintoxin

und einige

Derivate des Cinchotoxins.

Von der

Technischen Hochschule zu München

zur

Erlangung der Würde

eines

DOKTORS DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN
(Doktor-Ingenieurs)

genehmigte Dissertation.

ACAD. LUGD. BAT. [illegible]

Vorgelegt von

RODERICH KÖNIG

aus Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 1901.
Referent: Prof. Dr. Andreas Lipp.
Korreferent: Prof. Dr. Gustav Schultz.

NÜRNBERG.
Wilh. Tümmel's Buch- und Kunstdruckerei
1902.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

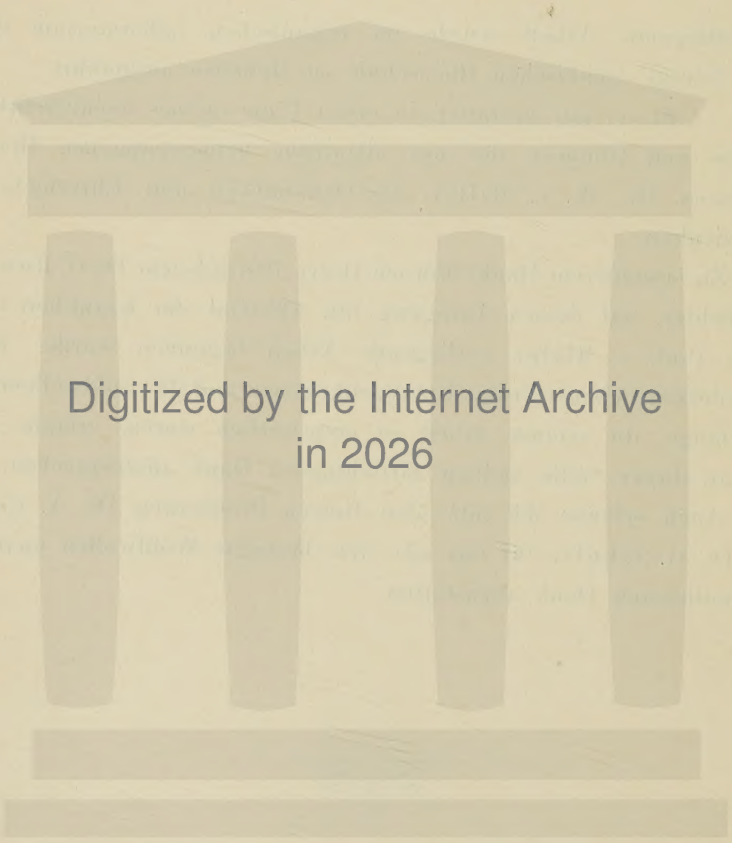
gewidmet.

Vorliegende Arbeit wurde im organischen Laboratorium der königl. technischen Hochschule zu München ausgeführt.

Es sei mir gestattet, in erster Linie meines hochverehrten Lehrers und Gönners, des nur allzufrühe heimgegangenen Herrn Professors Dr. W. v. Miller, in Dankbarkeit und Ehrerbietung zu gedenken.

Zu besonderem Danke bin ich Herrn Privatdozent Dr. G. Rohde verpflichtet, auf dessen Anregung hin während der Krankheit des Herrn Prof. v. Miller vorliegende Arbeit begonnen wurde. Für das jederzeit liebenswürdige Entgegenkommen und die wohlwollenden Ratschläge, die meiner Arbeit so erspriesslich waren, erlaube ich mir, an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Auch erlaube ich mir, den Herren Professoren Dr. A. Lipp und Dr. G. Schultz für das mir stets bezeugte Wohlwollen meinen verbindlichsten Dank abzustatten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555418_0094

Einleitung.

Als Cinchotin oder Dihydrocinchonin bezeichnet man ein im Handelscinchonin enthaltenes Alkaloïd, welches die empirische Zusammensetzung $C_{19}H_{24}N_2O$ besitzt.

Das Cinchotin wurde im Jahre 1869 von Caventou und Willm[1]) entdeckt, welche dasselbe erhielten, als sie Handelscinchonin in schwach schwefelsaurer Lösung mit Kaliumpermanganat oxydierten. Das Cinchonin verfällt hiebei der Oxydation zu Cinchotenin und Ameisensäure; das Cinchotin, das sich vom Cinchonin durch seine erheblich grössere Beständigkeit gegen kalte Kaliumpermanganatlösung unterscheidet, bleibt zurück.

Caventou und Willm gaben der neuen Base den Namen Dihydrocinchonin, da sie 2 Wasserstoffatome mehr enthält wie das Cinchonin, und kamen zu dem Schlusse, dass das Hydrocinchonin wohl schon in den Chinarinden fertig gebildet sei. O. Hesse[2]) stellte dagegen später die Ansicht auf, dass bei der Oxydation des Cinchonins eine teilweise Hydrierung desselben stattfände, durch welche das Hydrocinchonin erst gebildet werde.

Diese Streitfrage wurde später durch Zd. H. Skraup[3]) entschieden, der die Chemie der Chinaalkaloïde durch manchen wertvollen Beitrag bereichert hat. Skraup zeigte, dass sich durch weitgehende fraktionierte Krystallisation des Tartrats bezw. Sulfats des käuflichen Cinchonins dasselbe in Fraktionen zerlegen lässt,

[1]) Liebigs Ann., Suppl. 7, 247.
[2]) Ann. 166, 255.
[3]) Ber. 11, 311 u. 1516, sowie Ann. 197, 362 ff.

die bei der Oxydation mit wenig Permanganat teilweise bis zu 80% Cinchotin geben, während das Handelscinchonin nur 8—15% an Cinchotin zu liefern pflegt. Hierdurch war somit sicher bewiesen, dass das Cinchotin im Handelscinchonin präexistiert. Da aber Skraup bezweifelte, dass das Dihydrocinchonin ein direktes Hydroprodukt des Cinchonins ist, so hielt er den Namen Dihydrocinchonin für dasselbe für unstatthaft und wählte statt dessen den Namen Cinchotin.

Die nähere Kenntnis des Cinchotins wurde ausser durch Skraup besonders durch Forst und Böhringer[1]) vermittelt, welche eine Reihe von Untersuchungen über die Cinchotinsalze veröffentlichten und den Nachweis führten, dass Cinchotin bei der Oxydation mittelst Chromsäuregemisch neben andern Produkten Cinchoninsäure liefert. Die anfänglich ebenfalls von ihnen vertretene Ansicht, dass das Cinchotin durch einen Reduktionsvorgang bei der Oxydation des Cinchonins entstehe, gaben sie später auf[2]).

Aus der von Forst und Böhringer nachgewiesenen Bildung von Cinchoninsäure bei der Oxydation des Cinchotins folgt, dass die eine Hälfte des Cinchotinmoleküls dieselbe Beschaffenheit hat, wie die eine Hälfte des Cinchoninmoleküls.

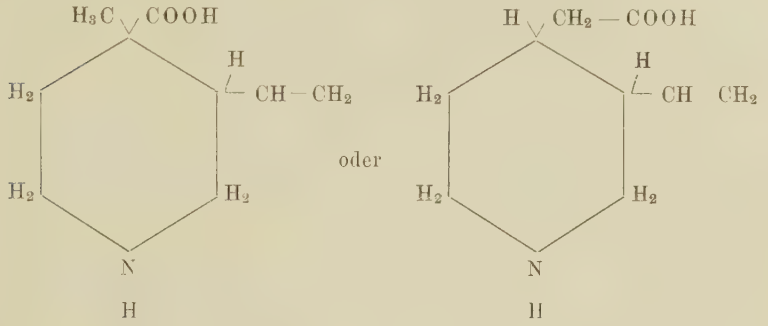
Für die Erkenntnis der anderen Hälfte lieferte die nächsten wichtigen Beiträge Koenigs. — Dieser Forscher hatte beim Behandeln der Chinaalkaloïde mit Phosphorpentachlorid in Chloroformlösung unter Einführung von Chlor für das von Hesse in denselben nachgewiesene Hydroxyl Chloride erhalten, die beim Behandeln mit alkoholischem Kali Salzsäure abgaben und in Verbindungen übergingen, die sich von den Ausgangsprodukten um ein Minus der Bestandteile des Wassers unterschieden.[3])

Werden nun diese von Koenigs als Cinchen und Chinen bezeichneten Anhydrobasen mit 25%iger, wässriger Phosphorsäure 8—10[h] auf eine Temperatur von 170—180° erhitzt, so erfahren sie, wie Koenigs gefunden hat, unter Aufnahme von 2 Molekülen Wasser eine glatte hydrolytische Spaltung und es entsteht einerseits

---

[1]) Ber. 14, 436 u. 14, 1266.
[2]) Ber. 15, 519.
[3]) Ber. 13, 285; 17, 1984; 18, 1226; 18, 2379; 19, 2853 ff.

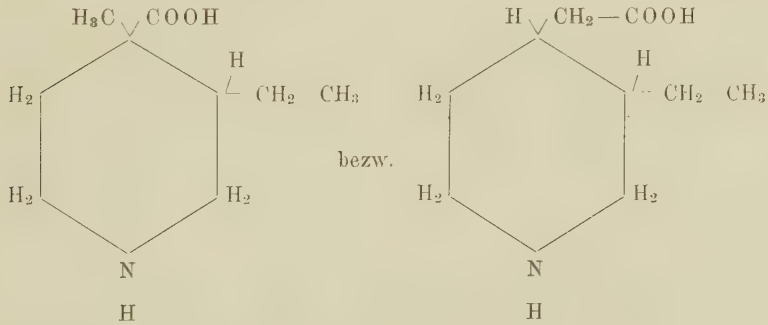
Lepidin, bezw. p-Methoxylepidin, andrerseits aber ein von Koenigs Merochinen genanntes Piperidinderivat von der Formel:



das er später auch bei der Oxydation von Cinchonin mit Chromsäure erhalten konnte.[1])

Ein ganz analoges Verhalten zeigte nun auch das Cinchotin.

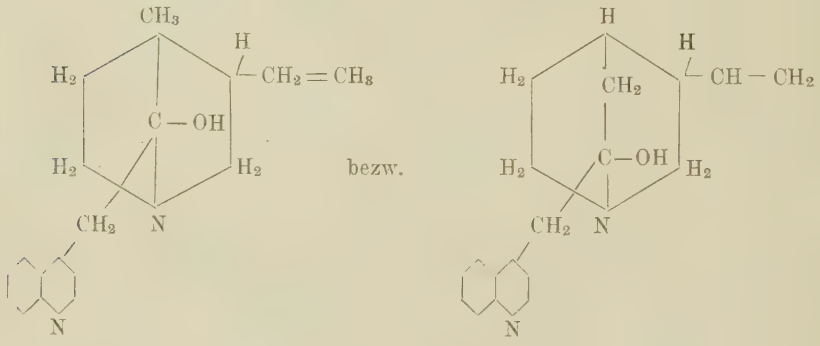
Schon früher[2]) hatte Koenigs gefunden, dass ein in der Mutterlauge des Apocinchens enthaltenes Hydroprodukt, das er Dihydrocinchen genannt hatte, bei der hydrolytischen Spaltung mit Phosphorsäure Lepidin und Cincholoipon ergeben hatte. Das letztere ist ein Produkt, das Skraup[3]) bei der Oxydation von Handelscinchonin neben Cinchoninsäure und Cincholoiponsäure erhalten hatte, und die dem Merochinen ganz analoge Struktur:



[1]) Koenigs, Ber. 27, 900; 27, 1501 und 28, 1986.
[2]) Ber. 27, 1501.
[3]) Wiener Monatshefte 7, 517; 9, 783—827 und 10, 39.

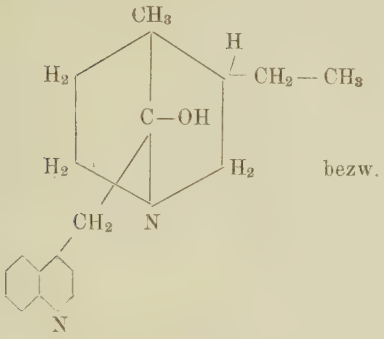
mit einer β-Aethylgruppe statt einer β-Vinylgruppe besitzt. Koenigs musste daraus schliessen, dass das Dihydrocinchen, das er aus der Mutterlauge des Apocinchens isoliert hatte, einer Beimengung von Cinchotin seine Entstehung verdankt, und dass dementsprechend aus reinem Cinchotin das Dihydrocinchen ebenso glatt entstehen würde, wie das Cinchen aus Cinchonin.

In der That ergab nun die Behandlung von Cinchotin mit Phosphorpentachlorid und darauf folgendes Kochen des Cinchotinchlorids mit alkoholischem Kali in befriedigender Ausbeute ein Produkt, welches sich mit Dihydrocinchen vollständig identisch erwies und speziell auch die für dasselbe charakteristische Spaltung in Lepidin und Cincholoipon zeigte. Ferner konnten Koenigs[1]), sowie Koenigs und Hoesslin[2]) nachweisen, dass analog, wie die Oxydation des Cinchonins unter gewissen Bedingungen zu Merochinen und Cinchoninsäure führt, aus Cinchotin unter entsprechenden Bedingungen Cincholoipon und Cinchoninsäure gebildet werden. Daraus folgt, dass die zweite Hälfte des Cinchotinmoleküls wie beim Cinchonin gebaut ist und sich von der der zweiten Hälfte dieses Alkaloids nur dadurch unterscheidet, dass die Vinylgruppe des Cinchonins durch eine Äthylgruppe ersetzt ist. Legt man dem Cinchonin somit die von W. v. Miller und Rohde[3]) aufgestellten Formeln:

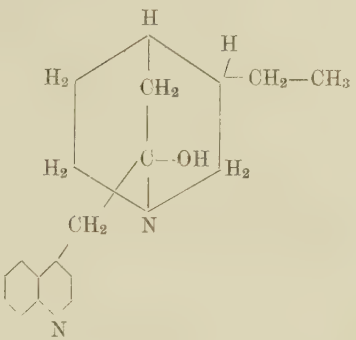


[1]) Ber. 27, 1504.
[2]) Ber. 27, 2290.
[3]) Ber. 27, 1279; 28, 1256 und 33, 3215.

zu Grunde, so ergeben sich für das Cinchotin die Formeln:



bezw.



Die oben mitgeteilten Formeln für Cinchonin haben W. v. Miller und Rohde bekanntlich aus der Thatsache abgeleitet, dass das Cinchonin beim Erhitzen seiner Lösung in verdünnter Essigsäure eine Umlagerung in eine Imidoketonbase, das Cinchotoxin, erfährt, deren Entstehung sich man nur unter Sprengung einer im Cinchonin vorhandenen Kohlenstoffbrücke zwischen dem γ-Kohlenstoffatom und dem Stickstoffatom des im Cinchonin nach Skraup und Koenigs anzunehmenden Piperidinringes erklären kann.[1])

Dieser Umlagerung haben sich alle bisher untersuchten natürlich vorkommenden Chinaalkaloïde zugänglich erwiesen und man weiss jetzt, dass die hiebei entstehenden „Toxinbasen" identisch sind mit denjenigen, welche, wie das Cinchonicin und Chinicin Pasteurs, durch Schmelzen der Bisulfate der Chinaalkaloïde entstehen.[2]) Dasselbe gilt vom Cinchotin, welches bereits von Skraup[3]) und W. v. Miller und Rohde[4]) einer Aufspaltung unterworfen wurde, dessen Aufspaltungsprodukt indessen bisher nicht näher untersucht worden ist. Da nun gewisse Komplikationen, die Brunner[5]) und Fussenegger[6]) bei der Einwirkung von Jodmethyl auf die Isonitrosoverbindung des Cinchotoxins und des demselben

[1]) W. v. Miller u. Rohde, Ber. 27, 1188; 27, 1279; 28, 1256 ff.

[2]) W. v. Miller u. Rohde, Ber. 28, 1058 u. 1071; Brunner, Inauguraldissertation pag. 31—35 und Fussenegger, Ber. 33, 3228—29.

[3]) Ann. 197, 173.

[4]) Ber. 28, 1062, Fussnote 6.

[5]) Ber. 33, 3225.

[6]) Ber. 33, 3232.

analogen Chinotoxins beobachtet haben, wie ich später erörtern werde, möglicherweise damit im Zusammenhange stehen konnten, dass die im Cinchotoxin und Chinotoxin vorhandene Vinylgruppe im entsprechenden Aufspaltungsprodukt des Cinchotins, dem Cinchotintoxin, durch eine Äthylgruppe ersetzt ist, so war es von Interesse, das letztere Produkt näher zu studieren, und ich habe es daher unternommen, das Cinchotintoxin in grösserem Massstabe darzustellen und mit dem Cinchotoxin und Chinotoxin zu vergleichen.

Spezieller Teil.

Darstellung des Cinchotintoxins.

Durch krystallographischen Vergleich des nach W. v. Miller und Rohde durch Kochen mit Essigsäure erhaltenen Cinchotoxins mit dem von Pasteur durch Schmelzen des Cinchonin-Bisulfats erhaltenen Cinchonicin haben Brunner und Zirngiebl[1]) die Identität beider Substanzen endgiltig nachgewiesen, und ebenso ist nach den Untersuchungen von E. Fussenegger[2]) nicht zu zweifeln, dass das Chinotoxin mit dem Chinicin identisch ist.

Man darf hieraus schliessen, dass ganz allgemein nach beiden Methoden dieselben Produkte entstehen, und da die Methode von Pasteur einen geringeren Zeitaufwand erfordert als die Aufspaltung mit Essigsäure, so habe ich beim Cinchotin von vornherein die erstere Methode angewandt.

Pasteur brachte bei der Herstellung des Cinchonicins bezw. Chinicins die Bisulfate der entsprechenden Chinaalkaloïde, mit etwas Wasser und Schwefelsäure versetzt, zur Anwendung und erreichte dadurch, dass die Bisulfate auch nach dem Entweichen von allem Wasser in relativ niedriger Temperatur geschmolzen blieben und sich glatt in schwefelsaures Cinchonicin bezw. Chinicin umsetzten.[3]) Ich selbst verfuhr bei meinen Versuchen so, dass ich die für ein Molekül Cinchotin nötige Menge konz. Schwefelsäure, also ebenfalls ein Molekül, mit der ungefähr fünffachen Menge Wasser verdünnte, in diese Mischung das Cinchotin eintrug und diese Lösung auf dem Wasserbade bis zur Syrupdicke eindampfte. Dann füllte ich das

[1]) W. v. Miller u. Rohde, Ber. 33, 3220—21.
[2]) Ber. 33, 3228—29.
[3]) Pasteur, Jahresber. 1853, 473.

Ganze in einen Erlenmeyerkolben über und erhitzte im Ölbade unter fortwährendem Absaugen der Wasserdämpfe circa 2^h.

Die so erhaltene dunkelbraune Schmelze, die aus dem Cinchotintoxin-Bisulfat besteht, wurde mit Wasser ausgelaugt und durch Natronlauge zersetzt; das freie Cinchotintoxin schied sich dabei als braunes Öl ab, das in der Flüssigkeit zum Teil als bräunliche Emulsion blieb. Durch Ausschütteln mit Äther, Trocknen der ätherischen Lösung mittelst geglühter Pottasche und Abdestillieren des Äthers erhielt ich das Aufspaltungsprodukt in Form eines dunkelbraunen, dickflüssigen Öls. Die Ausbeute war quantitativ.

Meine ersten Versuche mit dem Cinchotintoxin waren zunächst darauf gerichtet, das syrupöse und in diesem Zustande unangenehm zu verarbeitende Produkt in feste Form überzuführen, wie das W. v. Miller und Rohde[1]) mit dem Cinchotoxin gelungen war.

Versuche, das Rohcinchotintoxin als solches durch Einstellen in Kältemischungen und energisches Reiben mit dem Glasstabe zum Erstarren zu bringen, schlugen fehl; Kohlensäureschnee + Äther bewirkte zwar Erstarrung zu einer harten, spröden Masse, doch war dieselbe durchaus amorph und nahm bei Zimmertemperatur wieder ihre frühere ölige Konsistenz an.

Der nächstliegende Gedanke war nun der, das Cinchotintoxin durch gut krystallisierende Salze zu reinigen. In dieser Richtung wurden folgende Versuche angestellt:

Die Base wurde in alkoholischer Lösung mit einer ebenfalls alkoholischen Lösung von Pikrinsäure erhitzt. Beim Erkalten schied sich ein gelber Niederschlag ab, der sich bei erneutem Erhitzen teilweise wieder löste und nach der Filtration in gelben Wärzchen auskrystallisierte. Da aber das Schmelzen derselben ganz ungenau zwischen 132° und 160° erfolgte und wiederholtes Umkrystallisieren ebenfalls zu keinem wesentlich bessern Resultat führte, so wurde das Pikrat für die Reindarstellung des Cinchotintoxins nicht weiter berücksichtigt.

Es wurden nun Versuche zur Gewinnung krystallisierter Salze mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Weinsäure angestellt, jedoch ebenfalls ohne Erfolg. Endlich schien ein besseres Resultat die Darstellung des Oxalates zu versprechen, sofern sich aus der heissen Mischung einer Chloroform-

[1]) Ber. 28, 1037.

lösung von Cinchotintoxin mit einer Lösung von wasserfreier Oxalsäure in einer Mischung gleicher Volumina Alkohol und Chloroform beim Erkalten bräunliche Wärzchen abschieden. Merkwürdiger Weise war es aber absolut unmöglich, diesen im Reagensrohr mit wenigen Tropfen geglückten Versuch mit grösseren Mengen durchzuführen: vielmehr ergaben alle darauf abzielenden Versuche braune Schmieren, die selbst durch Impfen mit den oben erhaltenen Krystallen nicht zur Krystallisation zu bringen waren.

Da die Aufspaltungsprodukte der Chinaalkaloïde teilweise gut krystallisierende Metalldoppelsalze bilden, so versuchte ich nunmehr auch beim Cinchotintoxin die Herstellung solcher und gelangte dabei zu folgenden Resultaten:

Mit Chlorgold bildet das Cinchotintoxin ein gelbliches Doppelsalz, das nicht krystallisiert erhalten werden konnte.

Das Platinchloriddoppelsalz krystallisiert aus alkoholischer Lösung in Form gelblicher Wärzchen.

Eine konzentrierte Lösung von Cinchotintoxin in Salzsäure, mit einer salzsauren Zinkchloridlösung versetzt, lieferte bei mehrwöchigem Stehenlassen gelblichbraune Wärzchen eines Zinkdoppelsalzes, das sich analog dem Chlorzinkdoppelsalz des Cinchotoxins in überschüssigem Alkohol erst bei längerem Kochen löste und beim Erkalten in Form farbloser, aus konzentrisch zusammengesetzten Nädelchen bestehender Wärzchen auskrystallisierte.

Da von den genannten Doppelsalzen das Zinkdoppelsalz für die Reindarstellung des Cinchotintoxins am geeignetsten erschien, so unternahm ich die Gewinnung desselben in grösserem Massstabe, verfuhr jedoch dabei mit einer kleinen Abänderung. Ich löste nämlich die betreffende Menge Cinchotintoxin in absolutem Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen rauchender Salzsäure und gab hiezu die berechnete Menge Chlorzink, ebenfalls in absolutem Alkohol und etwas rauchender Salzsäure gelöst. Es schied sich hiebei ein braunes Öl ab, das bei weiterem Zusatz von rauchender Salzsäure fast vollständig in Lösung ging; plötzlich begann aber eine gelbbraune, pulverige Ausscheidung, die einen vollständig einheitlichen Eindruck machte. Bei Anwendung von 5 gr Cinchotintoxin und 2,3 gr Chlorzink erhielt ich 7 gr dieser Abscheidung, es dürfte also die Ausbeute eine quantitative sein.

Das im trockenen Zustand hellbraun aussehende Pulver löste sich bei längerem Kochen mit überschüssigem Alkohol sehr lang-

sam auf und krystallisierte aus der Lösung beim Erkalten in fast farblosen Nädelchen aus. Ich krystallisierte dieselben hiernach noch öfters aus heissem Alkohol um, wobei die Löslichkeit in Alkohol unter anscheinendem Salzsäureverlust des Salzes mehr und mehr abnahm; schliesslich zersetzte ich das Salz mit Natronlauge und isolierte das freie Cinchotintoxin durch Ausschütteln mit Äther.

Das aus der sorgfältig mit Ätzkali getrockneten ätherischen Lösung durch Abdestillieren erhaltene Cinchotintoxin stellte ein dickflüssiges, gelblich gefärbtes Öl dar, das in feste Form zu bringen, ich mich mit allen zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln bemühte. Die zu diesem Zwecke angestellten Versuche waren jedoch auch jetzt leider nicht von Erfolg gekrönt; das Cinchotintoxin verhält sich also in dieser Beziehung wie das Chinotoxin.[1])

Wie ich nun weiter konstatiert habe, verhält sich das Cinchotintoxin seinem allgemeinen Charakter nach ganz analog dem von W. v. Miller und Rohde[2]) untersuchten Cinchotoxin, sowie dem von E. Fussenegger[3]) beschriebenen Chinotoxin: Es zeigt ebenfalls stark basischen Charakter und besitzt die Fähigkeit, basische Hydrazone zu bilden, deren Salze durch eine intensiv rotgelbe Farbe sich auszeichnen. Mit Diazobenzolsulfosäure und Natriumamalgam färbt es sich purpurrot, ferner gibt es nach dem Befeuchten mit etwas Alkohol auf Zusatz von dinitrothiophenhaltigem Nitrobenzol eine schöne Rotfärbung, die nach W. v. Miller und Rohde[4]) bei allen freien Piperidinbasen eintritt, welche eine intakte Imidogruppe enthalten.

Hydrazon der Base.

Behufs Darstellung desselben löste ich eine bestimmte Quantität Cinchotintoxin in 50%iger Essigsäure auf und gab hiezu die theoretisch nötige Menge Phenylhydrazin, das ich ebenfalls in 50%iger Essigsäure gelöst hatte. Gleich beim Zusatz des essigsauren Phenylhydrazins trat Rotfärbung ein, die sich mehr und mehr verstärkte; durch 3-stündiges Erhitzen im Wasserbade am Rückflusskühler wurde die Hydrazonbildung zu Ende geführt. Die erhaltene, tiefrot gefärbte Lösung goss ich zur Gewinnung des

[1]) Fussenegger, Ber. 33, 3228.
[2]) Ber. 27, 1280 u. 28, 1056 ff.
[3]) Ber. 33, 3227 ff.
[4]) Ber. 33, 3223.

freien Hydrazons in verdünnte Natronlauge, wobei dasselbe in Form eines gelben, amorphen Pulvers ausfiel, das sich beim Schütteln zu harzigen Massen zusammenballte. In Äther aufgenommen und mit festem Ätzkali getrocknet, zeigte die Lösung die schon beim Hydrazon des Cinchotoxins[1]) bezw. Chinotoxins[2]) beobachtete Erscheinung, dass wenn der Äther eine gewisse Trockenheit erreicht hat, spontan eine reichliche Krystallisation des Hydrazons aus der ätherischen Lösung erfolgt. Ich filtrierte deshalb, als eine eintretende Trübung der klaren Lösung den betreffenden Grad der Trockenheit als gekommen zeigte, rasch durch ein Faltenfilter ab und überliess das Filtrat ruhig der Krystallisation.

Es schieden sich beim längeren Stehenlassen gelbe, aus konzentrisch gestellten Nädelchen bestehende Wärzchen in reichlicher Menge aus, die sich sowohl bei makroskopischer als mikroskopischer Betrachtung als einheitlich erwiesen. Der Schmelzpunkt lag bei 151°. Eine Reihe von Versuchen, die ich anstellte, um das Hydrazon durch Umkrystallisieren zu reinigen, führte zu keinem befriedigenden Resultat, sodass ich die oben erhaltene Krystallisation direkt der Analyse unterwarf, nachdem ich durch Waschen mit trockenem Äther die noch anhängende Mutterlauge entfernt hatte.

Ergebnisse der Analyse:

0,1616 gr Substanz lieferten bei der Verbrennung 0,4574 gr CO_2 und 0,1183 gr H_2O. 0,2084 gr Substanz ergaben 28,7 cc N bei 724,5 mm Barometerstand und einer Temperatur von 23°.

Berechnet für $C_{25}H_{30}N_4$:	Gefunden:
C: 77,6 %	C: 77,2 %
H: 7,76%	H: 8,14%
N: 14,5 %	N: 14,9 %

Der Analyse zufolge liegt also in den gelben Wärzchen thatsächlich das gesuchte Hydrazon vor.

Nitrosierung des Cinchotintoxins.

Analog dem Cinchotoxin und dem Chinotoxin resultierten auch hiebei zwei Produkte:

[1]) W. v. Miller u. Rohde, Ber. 28. 1067.

[2]) Fussenegger, Ber. 33, 3229.

1. Ein in Alkalien unlösliches, welches beim Erwärmen mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure salpetrige Säure und Brom entwickelt und die Nitrosoverbindung des Cinchotintoxins repräsentiert, und

2. ein in Alkalien lösliches Produkt, das neben der Nitrosogruppe auch eine Isonitrosogruppe enthält.

Zur Darstellung dieser beiden Körper verfuhr ich in folgender Weise:

Ich löste Cinchotintoxin in verdünnter Salzsäure auf und gab die berechnete Menge Natriumnitrit zu, wobei sich sofort ein braunes Öl abschied. Da dasselbe auch nach 12stündigem Stehen nicht in den festen Zustand übergegangen war, so gab ich zunächst, um noch eventuell vorhandenes überschüssiges Natriumnitrit zu zersetzen, etwas Salzsäure zu und, da hiebei geringe Lösung eingetreten war, eine konzentrierte Lösung von Natriumacetat. Es schied sich in reichlicher Menge ein braunes Öl ab, das beim Reiben mit dem Glasstab unter Abkühlung zu einem bräunlichen Pulver erstarrte. Da nun anzunehmen war, dass sich die Verwendung von Salzsäure vollständig umgehen liesse, wenn man die Nitrosierung direkt in essigsaurer Lösung ausführte, so löste ich bei der Darstellung der Nitrosoverbindung im grösseren Masstabe das Cinchotintoxin in 50%iger Essigsäure auf und gab hiezu die berechnete Menge Natriumnitrit, in Wasser gelöst. Sofort schied sich ein gelbbraunes Öl ab, das beim Reiben mit dem Glasstabe in kurzer Zeit zu einem hellbraunen Pulver erstarrte. Beim Schütteln desselben mit Alkalilauge ging ein geringer Teil in Lösung, die Hauptmenge blieb jedoch zurück und wurde aus einem Gemisch von Alkohol und niedrig siedendem Petroläther umkrystallisiert. Die so erhaltenen bräunlichen Nädelchen schmolzen bei 105° und ergaben bei der Analyse folgendes Resultat:

0,1930 gr Substanz lieferten 0,4987 gr CO_2 und 0,1198 gr H_2O.

0,2760 gr Substanz lieferten bei einem Druck von 727,5 mm und einer Temperatur von 28° 34,1 cc N.

Berechnet für $C_{19}H_{23}N_3O_2$:	Gefunden:
C: 70,1%	C: 70,4 %
H: 6,4%	H: 6,9 %
N: 12,9%	N: 13,07%

Es liegt also zweifelsohne die Nitrosoverbindung des Cinchotintoxins vor; im Übrigen wurde dies noch bestätigt durch das Ver-

halten zu konzentrierter Bromwasserstoffsäure, sowie durch das Eintreten der Liebermann'schen Nitrosoreaktion.

Die beim Ausschütteln mit verdünnter Kalilauge erhaltene, gelb gefärbte Lösung liess beim Einleiten von Kohlensäure ein gelbliches Pulver fallen; desgleichen das alkalisch gemachte Filtrat der Reaktionsflüssigkeit, aus der sich das Nitrosoprodukt ursprünglich abgeschieden hatte. Beide Fällungen zeigten im staubtrockenen Zustande den Schmelzpunkt 102° und erwiesen sich somit als identisch. Das Umkrystallisieren derselben machte jedoch einige Schwierigkeiten, da sich die Fällungen in den gebräuchlichen Lösungsmitteln entweder gar nicht, oder in unbegrenzter Menge lösten. Am besten gelangte ich zum Ziel, wenn ich das Rohprodukt in heissem Benzol löste, niedrigsiedenden Petroläther bis zur beginnenden Trübung zusetzte, rasch filtrierte, das etwas trübe Filtrat noch etwas erwärmte und dann stehen liess. Es schieden sich dann zunächst Öltröpfchen ab, die bald erstarrten und aus konzentrisch angeordneten Nadeln zusammengesetzte Warzen bildeten. Der Schmelzpunkt derselben lag bei 155—157°. Die Analyse ergab die nachstehenden Zahlen, die im Zusammenhalt mit der Alkalilöslichkeit der Verbindung das Vorliegen einer Nitrosoisonitrosoverbindung wohl ausser Zweifel stellen:

0,0589 gr Substanz lieferten 0,1382 gr CO_2 und 0,0376 gr H_2O.

0,0431 gr Substanz ergaben 6,3 cc N bei 721,5 mm Druck und 22,5° Temperatur.

Berechnet für $C_{19}H_{22}N_4O_3$:	Gefunden:
C: 64,4 %	C: 64,0 %
H: 6,2 %	H: 7,09%
N: 15,81%	N: 15,85%

Isonitrosierung des Cinchotintoxins.

Bei der Einwirkung von nascierender salpetriger Säure tritt, wie eben gezeigt wurde, neben der Nitrosogruppe auch eine Isonitrosogruppe in das Molekül des Cinchotintoxins ein und zwar unter Elimination von 2 Wasserstoffatomen. Meine nächste Aufgabe war nun die, unter Erhaltung der Imidogruppe die Isonitrosogruppe allein in das Molekül des Cinchotintoxins einzuführen.

Der von mir zu diesem Zweck eingeschlagene Weg ging von der Thatsache aus, dass Ketone, die wie das Cinchotintoxin die Gruppe:

$$— CH_2 — CO —$$

enthalten, mit einem Salpetrigsäureester, gewöhnlich Amylnitrit, bei Gegenwart von Natriumäthylat die beiden Wasserstoffe der Methylengruppe gegen die Isonitrosogruppe $= N — OH$ austauschen bezw. das Natriumsalz der Isonitrosoverbindung bilden. Durch Behandlung mit verdünnten Säuren wird dann daraus die freie Isonitrosoverbindung gewonnen.

Ich löste demzufolge, analog wie dies Brunner[1]) beim Cinchotoxin und Fussenegger[2]) beim Chinotoxin gethan haben, das Cinchotintoxin (28 gr) in absolutem Alkohol auf und gab hiezu die zur Bildung des Natriumsalzes eben notwendige Menge Natriumäthylat, erhalten durch Lösen der berechneten Menge Natrium (1,3 gr) in 20 gr absolutem Alkohol. Sofort bei Zusatz des Äthylates trat intensive Gelbfärbung ein infolge Bildung einer Natriumverbindung des Cinchotintoxins und hiezu wurde nun unter Eiskühlung der zur Isonitrosierung nötige Salpetrigsäureester, 6,7 gr Amylnitrit, gegeben. Schon beim Zusatz desselben beobachtete ich eine Verdunklung der gelben Nuance, und nach zweitägigem Stehen des Reaktionsgemisches im gut verkorkten Gefäss bei Eisschranktemperatur war die Farbe in ein tiefes Rotbraun übergegangen. Ich befreite nun, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass die Umwandlung des Cinchotintoxins in die Isonitrosoverbindung vollendet war, die gesamte Reaktionsmasse von dem überschüssigen Amyl- und Äthylalkohol durch Destillation im Vacuum bei einer 45—50° nicht übersteigenden Temperatur und versetzte den Rückstand mit der 2 Molekülen entsprechenden Menge Salzsäure. Bei Zusatz von wenig Salzsäure schied sich zunächst ein gelblicher Niederschlag aus, der jedoch bei weiterem Salzsäurezusatz wieder in Lösung ging. Wurde nun diese Lösung mit einer konzentrierten Natriumacetatlösung versetzt und rasch von einem in geringer Menge ausgeschiedenen Öl abfiltriert, so trat nach einiger Zeit eine reichliche Krystallisation bräunlicher Wärzchen ein, deren Filtrat bei erneutem Natriumacetatzusatz wiederum eine gleiche Ausscheidung gab. Diese Prozedur lässt sich geraume Zeit fortsetzen, doch nicht bis zur Erschöpfung, denn sobald eine

[1]) Ber. 33, 3221.
[2]) Ber. 33, 3234.

genügende Quantität freier Essigsäure gebildet ist, beginnt wieder eine Lösung des ausgeschiedenen Niederschlages.

Die anfangs erhaltenen Wärzchen zeigen den Schmelzpunkt 264° [1]) und stellen, ebenso wie es Brunner[2]) bei der Isonitrosoverbindung des Cinchotoxins und Fussenegger[3]) bei der Isonitrosoverbindung des Chinotoxins beobachtet haben, trotz ihrer Beständigkeit gegen essigsaures Natron ein anscheinend salzsaures Salz der Isonitrosoverbindung dar. Der Salzsäuregehalt der Verbindung wird dadurch erwiesen, dass die salpetersaure Lösung der Substanz mit Silbernitrat einen starken Niederschlag von Chlorsilber gibt, während konzentrierte Schwefelsäure reichliche Mengen von Chlorwasserstoffgas aus dem Produkt frei macht. Dass ferner die Salzsäure salzbildend in der Verbindung funktioniert, scheint daraus hervorzugehen, dass die für freie Imidogruppen von Piperidinbasen charakteristische Rotfärbung mit dinitrothiophenhaltigem Nitrobenzol hier nicht auftritt.

Um den Körper zur Analyse bringen zu können, versuchte ich, denselben umzukrystallisieren, doch gelangte ich mit den mir zur Verfügung stehenden Lösungsmitteln nicht zum Ziele. Ich reinigte die Verbindung daher in der Weise, dass ich sie nochmals in wenig Salzsäure löste, konzentrierte Natriumacetatlösung bis zur schwachen Trübung hinzugab, filtrierte und die Lösung der Krystallisation überliess. Die Ausscheidung löste ich nach dem Trocknen abermals in Salzsäure und wiederholte dieselbe Manipulation so oft, bis ich schliesslich ein rein weisses Produkt vom Schmelzpunkt 267° erhielt.

Die Analyse desselben ergab folgende Daten:

Aus 0,1839 gr Substanz wurden 0,4244 gr CO_2 und 0,1168 gr H_2O erhalten.

0,3842 gr Substanz ergaben 42,05 cc N bei 721,5 mm Druck und einer Temperatur von 26°. 0,1794 gr Substanz lieferten 0,0649 gr Chlorsilber.

Berechnet für $C_{19}H_{24}N_3O_2Cl$:	Gefunden:
C: 63,10%	C: 62,97%
H: 6,6 %	H: 7,06%
N: 11,62%	N: 11,59%
HCl: 9,14%	HCl: 9,20%

[1]) Die weniger reinen Produkte schmolzen gegen 260°.

[2]) Ber. 33, 3222 ff.

[3]) Ber. 33, 3235.

Es liegt also thatsächlich eine Verbindung von der Zusammensetzung eines einfach salzsauren Salzes des Isonitrosocinchotintoxins vor.

Gewinnung der freien Isonitrosoverbindung aus deren salzsaurem Salz.

Zu diesem Behufe suspendierte ich das salzsaure Salz, wie dies Brunner[1]) in dem entsprechenden Fall beim Cinchotoxin gethan hat, in niedersiedendem Petroläther und gab hiezu die berechnete Menge Natrium, gelöst in absolutem Alkohol. Sofort verwandelte sich das Pulver in ein braunes Öl, aus dem sich bei längerem Stehen bräunliche Wärzchen absetzten. Wurde nunmehr der Petroläther abgegossen und der Rückstand mit Wasser behandelt, so löste sich mit Ausnahme der Wärzchen alles auf, sodass dieselben durch einfache Filtration getrennt werden konnten.

Um die Wärzchen, die im rohen Zustand bei etwa 90° zusammenzubacken begannen, aber erst gegen 200° schmolzen, rein zu bekommen, löste ich sie in wenig heissem Alkohol auf, gab die fünffache Menge Benzol zu und liess das Ganze ruhig stehen. Es schieden sich dann schöne, gelbliche Wärzchen vom Schmelzpunkt 258° ab, deren Analyse das Vorliegen der freien Isonitrosoverbindung bewies:

0,2471 gr Substanz lieferten 0,6349 gr CO_2 und 0,1647 gr H_2O.

Aus 0,1264 gr Substanz wurden bei 721,5 mm Druck und 26° Temperatur 15,5 cc N erhalten.

Berechnet für $C_{19}H_{23}N_3O_2$:	Gefunden:
C: 70,15%	C: 70,08%
H: 7,07%	H: 7,41%
N: 12,92%	N: 13,05%

Das wässrige Filtrat der Warzen, das ausser Chlornatrium eine gewisse Menge des Natriumsalzes der Isonitrosoverbindung enthält, zersetzte ich durch Einleiten von Kohlensäure und brachte die sehr voluminöse gelbliche Ausscheidung auf einen Thonscherben. Statt Kohlensäure anzuwenden, kann man hiebei natürlich auch eine beliebige Mineralsäure benützen, doch findet in diesem Falle

[1]) Ber. 33, 3224.

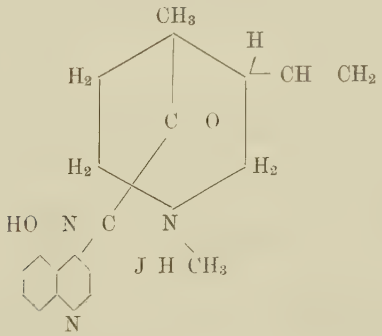
bei nicht äusserst vorsichtigem Vorgehen sehr leicht Bildung des betr. Salzes statt. Wendet man dagegen Kohlensäure an, so ist dies ausgeschlossen.

Der Schmelzpunkt des durch Ausfällen mit Kohlensäure erhaltenen Rohprodukts liegt wie bei dem durch Zersetzung des salzsauren Salzes mittelst Natriumäthylat erhaltenen, in Wärzchen krystallisierenden Rohprodukte (vgl. oben) bei etwa 200°, nachdem wie dort schon vorher von etwa 90° ab ein Zusammenbacken zu gelben Klumpen statttindet. Unzweifelhaft lag hier also ebenfalls die freie Isonitrosoverbindung vor, und ich verarbeitete daher das ganze, aus wässriger Lösung erhaltene Produkt sofort weiter und schritt zur

Methylierung des freien Isonitrosocinchotintoxins.

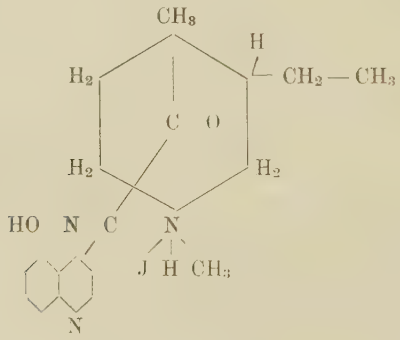
Wie ich schon in der Einleitung angedeutet habe, hat die Frage nach dem Verhalten der Isonitrosoverbindung des Cinchotintoxins bei der Methylierung den Anlass zu dieser ganzen Arbeit gegeben.

Bei der Methylierung der entsprechenden Verbindungen des Cinchotoxins und Chinotoxins hatten nämlich Brunner[1]) bezw. Fussenegger[2]) gefunden, dass sich Jodmethyl an die Isonitrosoverbindungen nicht, wie man es nach der Constitution derselben erwarten sollte, unter Bildung der jodwasserstoffsauren Salze von der Form:



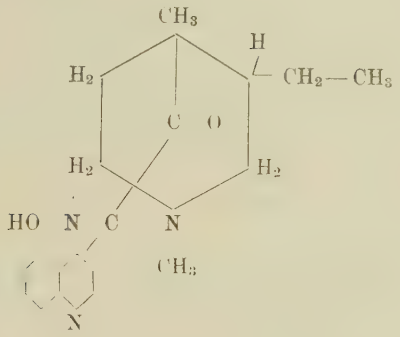
[1]) Ber. 33, 3225.
[2]) Ber. 33, 3236.

addiert, sondern dass hierbei Verbindungen entstehen, welche zwar die empirische Zusammensetzung der erwarteten jodwasserstoffsauren Salze besitzen, aber weder bei der Einwirkung von kohlensauren, noch von ätzenden Alkalien Jodwasserstoff abspalten und sich in jeder Beziehung verhalten wie echte quarternäre Ammoniumverbindungen der Fettreihe. Diese Ammoniumverbindungen zeigten nun weiter das auffallende Verhalten, dass sie bei der Behandlung mit Natriumäthylat die den oben formulierten normalen jodwasserstoffsauren Salzen zu Grunde liegenden Methylbasen gaben. Da es nun unzweifelhaft feststeht, dass die Isonitrosoverbindungen des Cinchotoxins und Chinotoxins im freien Zustande sekundäre Basen sind[1]), so drängte sich der Gedanke auf, dass dieselben unter Umständen als tautomere Verbindungen unter Verschiebung des Imidwasserstoffs reagieren könnten und dass in den in Rede stehenden Fällen eine solche Wasserstoffverschiebung etwa in der Weise stattgefunden habe, dass die Vinylgruppe des Cinchonins und Chinins in eine Äthylgruppe übergegangen sei, während die Doppelbindung der Vinylgruppe zum Piperidinstickstoff sich verschoben habe. Wäre letzteres der Fall, so dürfte das Cinchotintoxin, das ja nach dem in der Einleitung Gesagten an Stelle einer Vinylgruppe eine Äthylgruppe enthält, die erwähnten Komplikationen nicht zeigen, sondern es müsste bei der Anlagerung von Jodmethyl ein normales jodwasserstoffsaures Salz der Konstitution:



[1]) Vgl. W. v. Miller und Rohde, Ber. 33, 3218.

geben, aus dem schon durch Sodalösung oder Natronlauge die Methylbase von der Form:



abgeschieden werden müsste.

Es war also möglich, durch Prüfung des Verhaltens der Isonitrosoverbindung des Cinchotintoxins gegen Jodmethyl festzustellen, ob die Vinylgruppe bei den oben erwähnten Komplikationen ins Spiel kommt, und in dieser Beziehung haben nun meine Untersuchungen folgendes Resultat ergeben:

Löst man die Isonitrosoverbindung des Cinchotintoxins in Chloroform und gibt nun die berechnete Menge Jodmethyl zu, so bemerkt man nach kurzer Zeit an der Oberfläche der Reaktionsflüssigkeit das Auftreten eines braunen, sich sehr rasch vermehrenden und allmählich in den festen, krystallinischen Zustand übergehenden Öles, während sich gleichzeitig aus der Chloroformlösung gelbliche Wärzchen abscheiden.

Das abgesaugte Produkt löst sich in heissem Methylalkohol leicht auf und krystallisiert beim Erkalten in Form nahezu farbloser, konzentrisch gebauter Wärzchen aus, deren Schmelzpunkt zunächst bei 240° liegt. Doch lässt sich bei öfterem Umkrystallisieren aus Methylalkohol der Schmelzpunkt bis auf 243—244° erhöhen.

Die Analyse des so gereinigten Körpers ergab nun, dass das Produkt zweifellos durch Anlagerung von 1 Mol. Jodmethyl an die Isonitrosoverbindung des Cinchotintoxins entstanden war. Doch konnte alsbald konstatiert werden, dass auch hier weder durch

kohlensaures Alkali, noch durch Natronlauge Jodwasserstoff aus der Verbindung abgespalten werden kann, sodass dieselbe ohne Zweifel ein echtes quarternäres Ammoniumjodid darstellt, wie die Jodmethyladditionsprodukte des Cinchotoxins und des Chinotoxins. Die Annahme, dass die Vinylgruppe die Ursache des oben erwähnten, abnormen Verhaltens der Isonitrosoverbindungen des Cinchotoxins und Chinotoxins ist, trifft also jedenfalls nicht zu und es sind daher diese Komplikationen in anderen, vorläufig unbekannten Gründen zu suchen.

Analyse des Jodmethylates:

0,1017 gr Substanz ergaben 0,1928 gr CO_2 und 0,0557 gr H_2O.

0,0988 gr Substanz lieferten 8,3 cc N bei 720 mm Druck und einer Temperatur von 22,5°. Aus 0,8541 gr Substanz erhielt ich 0,4304 gr Jodsilber.

Berechnet für $C_{20}H_{26}N_3O_2J$:	Gefunden:
C: 51,4 %	C: 51,7 %
H: 5,57%	H: 6,09%
N: 8,9 %	N: 9,03%
J: 27,19%	J: 27,21%

Das weitere Verhalten des aus der Isonitrosoverbindung des Cinchotintoxins erhaltenen Jodmethylates entspricht nun ebenfalls vollkommen dem Verhalten der analogen Verbindungen aus Cinchotoxin und Chinotoxin, indem auch hier bei der Behandlung mit Natriumäthylat eine Methylbase erhalten wird, die anscheinend identisch ist mit dem oben formulierten Methylderivat, das einem normalen jodwasserstoffsauren Salz zu Grunde liegen würde. Die Abscheidung dieses Methylderivates und die Darstellung des für dasselbe charakteristischen Jodmethylates gestaltete sich wie folgt:

Gewinnung des freien Isonitrosomethylcinchotintoxins, sowie dessen Jodmethylates.

Das Jodmethylat (10 gr) wurde in Äther suspendiert, die berechnete Menge Natrium (1 gr) in absolutem Alkohol gelöst, zugegeben und das Reaktionsgemisch, das sich bei Zusatz des

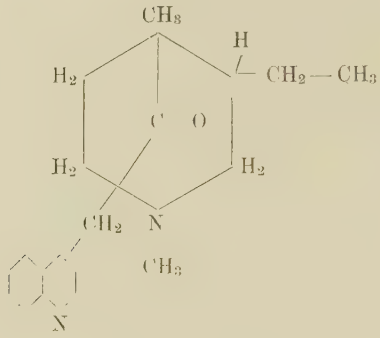
Natriumäthylates sofort braun färbte und unter teilweiser Lösung in eine braune, harzähnliche Masse verwandelt wurde, mehrere Stunden stehen gelassen.

Es wurde nun die Reaktionsflüssigkeit mit Wasser durchgeschüttelt, von der entstandenen klaren, braunroten Lösung der Äther abgehoben und zur Ausfällung der Base Kohlensäure eingeleitet. Hierbei fiel ein braunes, schmieriges Pulver aus, das fest an den Wandungen des Glasgefässes haften blieb. Nebenbei schieden sich in geringer Menge gelbliche Wärzchen ab, die jodhaltig waren und nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol sich durch den Schmelzpunkt 244° als unverändertes Jodmethylat erwiesen. Die im Glase zurückgebliebene Schmiere behandelte ich mit verdünnter Kalilauge, wobei sich fast alles löste, und fällte abermals mit Kohlensäure. Die so erhaltene Ausscheidung, ein gelblichbraunes Pulver, war jodfrei und stellt die freie Isonitrosoverbindung des Methylcinchotintoxins dar.

Da es nicht möglich war, diesen Körper in eine krystallisierte und so für die Analyse geeignete Form zu bringen, so suchte ich dies durch die Überführung in das Jodmethylat zu erreichen. Zu diesem Zweck löste ich den erhaltenen Niederschlag in Chloroform und gab die theoretische Menge Jodmethyl zu. Bald schied sich an der Oberfläche ein rasch krystallinisch erstarrendes Öl ab, ebenso liess die Chloroformlösung in beträchtlicher Menge gelbliche, warzenartige Krystallaggregate ausfallen. Nach dem Absaugen und Trocknen wurden dieselben aus heissem Methylalkohol umkrystallisiert und auf diese Weise in schwach rötlichen, aus feinen Nädelchen bestehenden Krystalldrusen erhalten, deren Schmelzpunkt im reinen Zustande bei 245° liegt. Aus Methylalkohol auf dem Objektträger auskrystallisiert, erhielt ich das Jodmethylat in kleinen Täfelchen von der Form:

die unter dem Polarisationsmikroskope betrachtet, senkrechte Auslöschung zeigten.

Zu demselben Produkt gelangte ich nun auch auf einem andern Wege, nämlich ausgehend vom Methylcinchotin der Constitution:



Gewinnung von Methylcinchotin.

Das Methylcinchotin kann auf zweierlei Weise dargestellt werden:

1. Auf dem von Claus[1]) für die Darstellung entsprechender Produkte angegebenen Wege durch Kochen des Cinchotinjodmethylates mit Kalilauge.
2. Durch Methylierung des Cinchotintoxins.[2])

Ich habe beide Methoden durchgeführt und kam, wie zu erwarten war, in den beiden Fällen zu demselben Resultat. Bei Anwendung der zweiten Methode konnte ich, wie es schon W. v. Miller und Rohde beim Cinchonin[3]) bezw. Fussenegger[4]) beim Chinin konstatiert hatten, einen der Hauptsache nach in 2 Phasen verlaufenden Prozess wahrnehmen, sofern sich zunächst das Methylcinchotin und dann bei einem Überschuss von Jodmethyl dessen Jodmethylat bildet.

[1]) Vergl. beispielsweise Claus u. Müller, Ber. 13, 2290 oder Claus und Mallmann, Ber. 14, 79.

[2]) W. v. Miller und Rohde, Ber. 27, 1280 und 28, 1066.

[3]) l. c.

[4]) Ber. 33, 3232.

A. Darstellung aus Cinchotintoxin.

Cinchotintoxin wurde in Äther gelöst und ein Überschuss von Jodmethyl zugesetzt, wobei sofort ein gelbbrauner, harziger Niederschlag sich abschied. Nach eintägigem Stehen wurde mit verdünnter Sodalösung ausgeschüttelt, die wässrige Lösung von der ätherischen getrennt und erstere noch mehrmals ausgeäthert. Die so erhaltene ätherische Lösung wurde nach dem Waschen mit verdünnter Sodalösung mittelst Pottasche getrocknet und vom Äther durch Destillation befreit. Der hinterbliebene Destillationsrückstand bildete ein bräunliches Öl, aus dem ich nach Impfung mit festem Methyleinchotin, das, von früheren Versuchen herrührend, mir Herr Dr. Rohde zur Verfügung gestellt hatte, schöne Krystalle des gesuchten Methylderivates erhielt. Dieselben wurden von der anhaftenden Mutterlauge nach Möglichkeit getrennt und zeigten nach dem Trocknen im Vacuum über Ätzkali einen Schmelzpunkt zwischen 65—67°.

Die wässrige Lösung wurde zunächst von dem in Lösung gehaltenen Äther durch Einleiten von Luft befreit, während welcher Prozedur eine ziemlich starke Krystallisation des rötlich gefärbten Jodmethylates des Methyleinchotins erfolgte. Aus Alkohol umkrystallisiert, erhielt ich dasselbe in Form schwach rötlicher Nädelchen, deren Schmelzpunkt bei 215° lag. Das zur Trockne gedampfte Filtrat der ersten Ausscheidung ergab nach der Extraktion mit Alkohol ebenfalls eine reichliche Ausbeute an Jodmethylat.

B. Darstellung nach dem Verfahren von Claus.

Eine bestimmte Quantität Cinchotin wurde in Methylalkohol suspendiert, die berechnete Menge Jodmethyl zugegeben und das Ganze in einer Druckflasche während 2 Stunden auf 70—80° erhitzt. Nach dem Erkalten war die Flüssigkeit dunkel braunrot gefärbt und in derselben neben einem gelblich braunen Pulver eine beträchtliche Krystallisation von ebenso gefärbten Nadeln vorhanden. Beide schmolzen genau gleich bei 260° unter Zersetzung und waren somit zweifellos nur verschiedene Ausscheidungsformen von Cinchotin-Jodmethylat; aus der Mutterlauge erhielt ich nach Entfernung des überschüssigen Methylalkohols noch eine weitere reichliche Ausscheidung des Jodmethylates.

Um aus demselben die freie Methylbase zu gewinnen, kochte ich dasselbe mit verdünnter Kalilauge im Ölbade während 4 bis

6 Stunden bei einer Temperatur von 135—140°, wobei ich durch gleichzeitiges Einleiten von Wasserdampf das so lästige Stossen der siedenden Flüssigkeit wirksam zu paralysieren vermochte. Die Reaktion vollzog sich unter allmählicher Abscheidung eines Öles; den Endpunkt der Reaktion erkannte ich daran, dass die wässrige Flüssigkeit beim Erkalten keine Krystallisation des Jodmethylats mehr ergab. Das Öl erstarrte nach Impfung mit festem Methyleinchotin vollständig zu einer leicht pulverisierbaren, krystallinischen Masse. Der Schmelzpunkt des aus trockenem Äther umkrystallisierten Produkts lag wie bei der unter A erhaltenen Substanz bei 65—67°. Weiter ergab sich die Identität der nach beiden Methoden erhaltenen Produkte noch dadurch, dass auch aus dem nach B erhaltenen Methyleinchotin ein mit dem Jodmethylat des nach A dargestellten Methyleinchotins (vergl. oben) vollständig übereinstimmendes Jodmethylat erhalten wurde.

Die Analyse des unter B erhaltenen Methyleinchotins ergab bei Anwendung von

0,1648 gr Substanz 0,4661 gr CO_2 und 0,1317 gr H_2O.

Ferner erhielt ich aus 0,2814 gr Substanz bei 728,5 mm Barometerstand und 27° 24,05 cc N.

Berechnet für $C_{20}H_{26}N_2O$:	Gefunden:
C: 77,42%	C: 77,14%
H: 8,39%	H: 8,87%
N: 9,03%	N: 9,11%

Das Jodmethylat des unter A erhaltenen Methyleinchotins wurde mit folgendem Resultat analysiert:

0,1445 gr Substanz gaben 0,2973 gr CO_2 und 0,0884 gr H_2O.

0,1747 gr Substanz lieferten 10,2 cc N bei 724 mm Druck und 24°.

Aus 0,4721 gr Substanz wurden 0,2436 gr Jodsilber erhalten.

Berechnet für $C_{21}H_{29}N_2OJ$:	Gefunden:
C: 55,81%	C: 56,13%
H: 6,42%	H: 6,8 %
N: 6,20%	N: 6,26%
J: 28,01%	J: 27,87%

Isonitrosierung des Methylcinchotins.

Das hiezu verwendete Ausgangsmaterial war nach B gewonnen worden. Bei der Isonitrosierung selbst verfuhr ich wie bei der Herstellung des Isonitrosocinchotintoxins.

Das Methylcinchotin wurde in absolutem Alkohol aufgelöst, hiezu die berechnete Menge Natrium, ebenfalls in absolutem Alkohol gelöst, gefügt und zu der dunkelgelb gewordenen Lösung das theoretisch erforderliche Quantum Amylnitrit unter gleichzeitiger Eiskühlung hinzugegeben. Das Ganze blieb dann einige Tage im Eisschrank in wohlverstöpseltem Gefässe stehen. Nach dieser Zeit befreite ich das Reaktionsgemisch von dem überschüssigen Äthyl- und Amylalkohol durch Destillation im Vacuum und verdünnte den Destillationsrückstand mit Wasser. Die hiebei entstandene ölige Trübung rührte von noch vorhandenem Amylalkohol her und liess sich davon leicht durch Ausschütteln mit einer geringen Quantität Äther befreien. Den hiebei in die wässrige Lösung übergegangenen Äther verdrängte ich wiederum durch Luft und bewirkte sodann durch Einleiten von Kohlensäure die Abscheidung der freien Isonitrosoverbindung. Dieselbe präsentierte sich als gelbbraunes, amorphes Pulver, das, ebenso wie das aus dem abnormen Jodmethylat des Isonitrosocinchotintoxins erhaltene Produkt (vgl. S. 27) sich nicht in eine krystallisierte Form bringen liess und allen darauf abzielenden Versuchen Hohn sprach. Behufs Identifizierung war es daher am zweckmässigsten, das gut krystallisierende Jodmethylat herzustellen, wobei ich genau so verfuhr, wie oben im entsprechenden Falle. Ich löste also die Isonitrosoverbindung in Chloroform auf und gab Jodmethyl in geringem Überschuss zu. Auch hier schied sich nach kurzer Zeit an der Oberfläche ein braunes Öl ab, das bald in den festen, krystallinischen Zustand überging und aus Methylalkohol in feinen, rötlich gefärbten Nädelchen erhalten wurde, deren Schmelzpunkt bei 245° lag. Die nach Krystallisation auf dem Objektträger vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab genau die gleichen Krystallformen, wie sie bei dem analogen Produkt aus dem abnormen Jodmethylat des Isonitrosocinchotintoxins konstatiert wurden.

Charakteristisch war ferner die gleichfalls beobachtete senkrechte Auslöschung und besonders die eigenartigen Interferenzfarben.

die bei beiden Produkten vollkommen gleichartig in Nuance wie in Intensität auftraten.

Die Analyse führte zu folgenden Zahlen:

Von dem aus der Isonitrosoverbindung auf dem Wege über das abnorme Jodmethylat (vgl. pag. 26—27) erhaltenen Jodmethylate lieferten 0,1594 gr 0,3056 gr CO_2 und 0,0854 gr H_2O.

Aus 0,1468 gr Substanz resultierten bei 724 mm Druck und 24° Temperatur 12,05 cc N. 0,2662 gr Substanz ergaben 0,1276 gr Jodsilber.

Berechnet für $C_{21}H_{28}N_3O_2J$:	Gefunden:
C: 52,44%	C: 52,29%
H: 5,82%	H: 5,95%
N: 8,74%	N: 8,79%
J: 26,32%	J: 25,9 %

Das Jodmethylat des auf dem anderen Wege erhaltenen Isonitrosomethylcinchotintoxins ergab:

Aus 0,1271 gr Substanz 0,2439 gr CO_2 und 0,0674 gr H_2O.

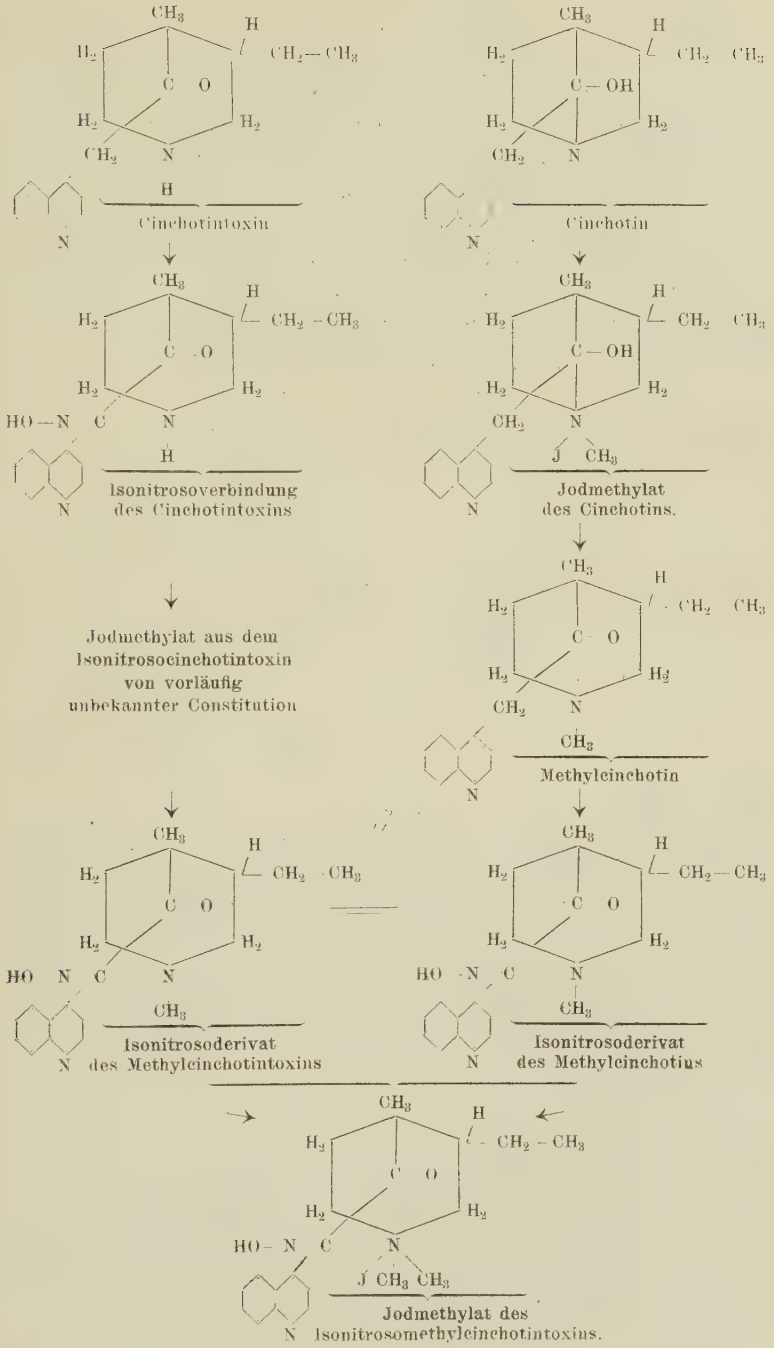
Bei 724 mm und 24° wurden aus 0,1884 gr Substanz 15,45 cc N erhalten und 0,3179 gr Substanz lieferten 0,1544 gr Jodsilber.

Gefunden:
C: 52,34%
H: 5,9 %
N: 8,8 %
J: 26,25%

Nach diesen Untersuchungen dürfte sich nun wohl der Schluss gerechtfertigt erweisen, dass in beiden Fällen, sowohl bei Methylierung der Isonitrosoverbindung des Cinchotintoxins, als bei Isonitrosierung des Methylcinchotins dieselben Endprodukte entstehen.

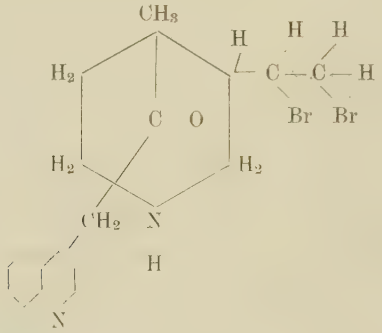
Die Analogie im Verhalten der Aufspaltungsprodukte aus Cinchotin, Cinchonin und Chinin ist also auch in dieser Beziehung eine vollständige.

Folgende tabellarische Übersicht mag ein anschauliches Bild der auf den zwei Wegen aus dem Cinchotintoxin erhaltenen Produkte geben:


Cinchotintoxin
Cinchotin
Isonitrosoverbindung des Cinchotintoxins
Jodmethylat des Cinchotins.
Jodmethylat aus dem Isonitrosocinchotintoxin von vorläufig unbekannter Constitution
Methylcinchotin
Isonitrosoderivat des Methylcinchotintoxins
Isonitrosoderivat des Methylcinchotins
Jodmethylat des Isonitrosomethylcinchotintoxins.

Durch den im Vorstehenden geführten Nachweis, dass sich die Isonitrosoverbindung des Cinchotintoxins in ganz gleichartiger Weise abnormal gegen Jodmethyl verhält, wie die Isonitrosoverbindungen des Cinchotoxins und Chinotoxins, habe ich festgestellt, dass es unzulässig ist, dieses zuerst bei den Isonitrosoverbindungen des Cinchotoxins und Chinotoxins beobachtete Verhalten der in diesen Verbindungen vorhandenen Vinylgruppe zuzuschreiben.

Dieselbe Frage hatte ich nun schon früher in der Weise zu lösen beabsichtigt, dass ich statt vom Cinchotintoxin von der demselben entsprechenden Dibromverbindung der Form:



ausgehen wollte.

Zu diesem Zweck habe ich mich längere Zeit mit der Addition von Brom an Cinchotoxin beschäftigt, ohne jedoch hierbei zu abschliessenden Ergebnissen kommen zu können. Da es indessen immerhin möglich ist, dass die von mir beobachteten Thatsachen als Ausgangspunkte künftiger Untersuchungen dienen können, so möchte ich nicht über dieselben hinweggehen, sondern erlaube mir, dieselben an dieser Stelle anzufügen.

Bromierung des Cinchotoxins.

Im Prinzip den Angaben von W. Koenigs bezügl. der Bromierung des Cinchonins folgend[1]), löste ich Cinchotoxin in der zehn-

[1]) Ber. 17, 1995; 19, 2854; 20, 2515.

fachen Menge Chloroform auf und liess hiezu unter Eiskühlung die berechnete Menge Brom, ebenfalls in Chloroform gelöst, tropfenweise zufliessen. Die beim Eintropfen des Broms sich bildenden Perbromide, die gelbrote, harzige Massen bildeten, lösten sich zunächst immer sofort in der überschüssigen Reaktionsflüssigkeit unter Entfärbung auf; erst gegen Ende der Bromierung erfolgte die Auflösung derselben etwas langsamer. Die nach Zugabe allen Broms erhaltene Lösung liess ich einige Stunden in Eiswasser stehen, wobei ich eine geringe Dunklerfärbung der anfangs gelben Flüssigkeit wahrnehmen konnte; dann schüttelte ich die Chloroformlösung mit konz. Bromwasserstoffsäure aus und trennte die Lösung des gebildeten bromwasserstoffsauren Salzes von dem Chloroform im Scheidetrichter. Durch Zersetzung der ersteren mit Ammoniak schied sich ein gelbliches Öl ab, das ich in der üblichen Weise durch Ausschütteln mit Äther, Trocknen der ätherischen Lösung (mit Pottasche) und Abdestillieren des Äthers isolierte. Da aber dasselbe in keiner Weise zur Erstarrung zu bringen war und andererseits die gute Krystallisationsfähigkeit des Cinchotoxins samt dessen Derivaten auch bei seinem Bromadditionsprodukt die gleiche Eigenschaft erwarten lässt, so habe ich das Produkt nicht weiter untersucht, sondern die Bromierung auf einem anderen Wege vorgenommen und zwar mit wesentlich besserem Erfolge.

Ich löste diesmal das Cinchotoxin statt in Chloroform in konz. Bromwasserstoffsäure auf und setzte hiezu unter stetem Umrühren bei Eiskühlung tropfenweise eine Lösung von Brom in Bromwasserstoffsäure. Schon während der Bromierung, als kaum die Hälfte des Broms verbraucht war, begann die Ausscheidung eines gelblichweissen, in Nadeln krystallisierenden Körpers und verstärkte sich bis zum Ende des Prozesses derart, dass die ganze Masse breiartige Konsistenz annahm. Gleichzeitig hatten sich in geringer Menge die schon oben erwähnten Perbromide gebildet, die aber nach mehrstündigem Schütteln unter Zusatz von schwefliger Säure wieder verschwanden. Das gebildete krystallisierte Produkt schmilzt im rohem Zustande bei 118—120° unter vorheriger, schon bei 90° beginnender Sinterung und lässt sich durch wiederholtes Umkrystallisieren in Form schwach gelblicher Nadeln vom Schmelzpunkt 124° erhalten. Als Krystallisationsmittel erwies sich am geeignetsten Wasser oder Alkohol, in welch' beiden Lösungsmitteln das Produkt in der Hitze sehr leicht, in der Kälte ziemlich schwer löslich ist. Bei längerem

Erhitzen auf 100° färbt sich der nahezu farblose Körper intensiv gelb, nimmt aber bei längerem Liegen an der Luft, wahrscheinlich durch Wasseraufnahme, seine frühere Farbe wieder an.

Hinsichtlich der Natur dieses Körpers ergibt sich nun unzweifelhaft, dass man es hier mit einem bromwasserstoffsauren Salze zu thun hat, wofür ja schon die Löslichkeit in Wasser spricht. Ferner gibt die wässrige Lösung mit Silbernitrat eine Ausscheidung von Bromsilber und durch Alkalien lässt sich unter Bromwasserstoffabspaltung ein neuer Körper erhalten, der die dem bromwasserstoffsauren Salz entsprechende freie Base darstellt.

Um zu dieser Base zu gelangen, zersetzte ich das bromwasserstoffsaure Salz zunächst mit ätzenden Alkalien; erhielt jedoch in diesem Falle die an sich krystallisierte Base stark verschmiert. Da es nun nicht unmöglich erschien, dass das ätzende Alkali teilweise zugleich additionell gebundenes Brom abspalten könne, so habe ich in der Folge ätzendes Alkali bei der Zersetzung des bromwasserstoffsauren Salzes vermieden und statt dessen kohlensaure Alkalien, sowie Natriumacetat angewandt.

Versetzte ich die wässrige Lösung des bromwasserstoffsauren Salzes mit der berechneten Menge Soda oder Natriumacetat, gelöst in Wasser, so schied sich zunächst ein weisses Öl ab, das bald krystallinisch erstarrte und in diesem Zustande sich leicht absaugen liess. Das so erhaltene Produkt schmolz bei 178° und liess sich aus heissem Alkohol oder besser einem Gemisch von Alkohol und und Chloroform leicht umkrystallisieren. Es resultierte dabei in gut ausgebildeten Nadeln, die auch nach öfterem Umkrystallisieren stets bei 190° schmolzen, bromhaltig waren und ihrer Entstehung nach das freie Cinchotoxindibromid darstellen sollten.

Die von der freien Base sowohl, wie vom bromwasserstoffsauren Salz ausgeführten Analysen ergaben aber auffallender Weise keine gut stimmenden Zahlen, sodass es vorläufig nicht sicher ist, dass wirklich das Cinchotoxindibromid bezw. dessen bromwasserstoffsaures Salz in diesen Körpern vorliegt.

Gegen Kaliumpermanganat in saurer Lösung ist die freie Base sehr beständig, woraus sich ergibt, dass die Vinylgruppe in demselben nicht mehr vorhanden sein kann. Dagegen zeigt die Base die beim Cinchotoxin eintretende Rotfärbung mit nitrothiophen-

haltigem Nitrobenzol nicht, was auffällig ist, da sonst alle bisher untersuchten Piperidinbasen mit freier Imidogruppe diese Reaktion gegeben haben.[1])

Die neue bromhaltige Base ist in hohem Masse befähigt, gut krystallisierende Salze zu bilden und habe ich deren eine ganze Reihe gewonnen.

In erster Linie ist es von Wichtigkeit, zu wissen, dass die freie Base mit Bromwasserstoffsäure das vorher erwähnte, gelbliche Salz wieder zurückbildet, sodass die angenommenen genetischen Beziehungen beider Körper sicher feststehen. Das Salz krystallisiert beim langsamen Abdunstenlassen der bromwasserstoffsauren Lösung der Base in Form schwach gelblicher Nädelchen vom Schmelzpunkt 124° aus.

Beim Kochen mit wässeriger Pikrinsäure löst sich ein Teil der Base auf, der Hauptanteil bleibt jedoch als Pikrat in Form eines gelb gefärbten Pulvers zurück, das sich in heissem Alkohol leicht auflöst und daraus in Form citrongelber Nädelchen vom Schmelzpunkt 136—138° krystallisiert, die einen vollständig einheitlichen Eindruck machen. Die wässrige Lösung dagegen scheidet nach einiger Zeit ein Gemisch gelber und weisser Krystalle aus, sodass es doch vielleicht möglich ist, dass die Brombase nicht völlig einheitlicher Natur ist.

In Oxalsäure sowohl, wie in Weinsäure löst sich die Brombase sehr leicht auf unter Bildung der betreffenden Salze, die beim Verdunsten der Lösungen in Form von Nadeln auskrystallisieren.

Die Lösung in Eisessig hinterlässt beim Verdunsten das essigsaure Salz als weisse Wärzchen.

Beim Versetzen der salzsauren Lösung mit Platinchlorid entsteht ein Doppelsalz als gelber Niederschlag, der sich in heissem Wasser leicht löst und beim Erkalten als fein krystallinisches Pulver wieder ausfällt.

Auf gleiche Weise, wie das Platindoppelsalz wird das Chlorgolddoppelsalz erhalten und verhält sich in seinen Eigenschaften analog dem Platinat.

[1]) Vgl. Brunner, Ber. 33, 3223.

Hydrazon der Brombase.

Zur Darstellung desselben wurde die Lösung der Brombase in 50%iger Essigsäure mit der berechneten Menge Phenylhydrazin in ebenfalls essigsaurer Lösung versetzt, 3h auf dem Wasserbade erhitzt und dann die Reaktionsflüssigkeit, die wie sonst die charakteristische, tief rotgelbe Farbe der bezüglichen Hydrazone zeigte, in verdünnte Natronlauge gegossen. Der sich hiebei ausscheidende gelbe Niederschlag war vermischt mit geringen Mengen eines rot gefärbten Harzes und löste sich beim Schütteln mit Äther unter Hinterlassung der Schmiere vollständig mit roter Farbe auf. Die ätherische Lösung wurde dann von der wässerigen Lösung getrennt, mit Chlorcalcium getrocknet und, sobald sich eine beginnende Ausscheidung bemerkbar machte, rasch filtriert. Bald schied sich nun aus dem Filtrat in reichlicher Menge ein gelbbraunes Öl ab, das rasch krystallinisch erstarrte. Im gepulverten Zustande stellte dasselbe ein gelbrotes Pulver vom Schmelzpunkt 80—100° dar, das wohl das gesuchte Hydrazon sein dürfte. Da ich jedoch keine Garantie für die Einheitlichkeit des Produktes hatte, und die mit den verschiedensten Lösungsmitteln vorgenommenen Krystallisationsversuche ein negatives Resultat ergaben, so habe ich auf die Ausführung der Analyse verzichtet.

Nitrosierung.

Dieselbe wurde auf folgende Art durchgeführt: Ich löste die Brombase in 50%iger Essigsäure auf und versetzte die Lösung mit einem geringen Überschuss von Natriumnitrit, gelöst in Wasser. Es fiel hiebei ein weissliches Öl aus, das sich in heissem Eisessig leicht löste und, nachdem Wasser bis zur eintretenden Trübung zugesetzt war, nach ruhigem Stehenlassen schöne, weisse Krystalle vom Schmelzpunkt 145° abschied. Ausser diesem, wie erwähnt zunächst öligen Produkt, schied die ursprüngliche Reaktionsflüssigkeit nach einiger Zeit in reichlichen Mengen weisse Wärzchen aus, die bei 195° schmolzen. Was zunächst diesen letzteren Körper anbetrifft, so stellt derselbe ein Gemisch dar, welches durch Krystallisation aus Alkohol in eine in Nadeln krystallisierende, unscharf bei 195° schmelzende Fraktion (A) und einen zweiten, in Alkohol viel leichter

löslichen Anteil (B) zerlegt werden kann, dessen Schmelzpunkt unscharf zwischen 135—138° liegt.

Das erste Produkt (A) entwickelt mit Bromwasserstoffsäure Dämpfe von salpetriger Säure, gibt die Liebermann'sche Nitrosoreaktion und erweist sich als unlöslich in Alkali, sodass es wohl die Nitrosoverbindung der Brombase darstellt. Das zweite Produkt (B) gibt ebenfalls die Liebermann'sche Nitrosoreaktion, ist aber in Alkali löslich und dürfte also die Nitrosoisonitrosoverbindung der Brombase darstellen. Das ausser diesen Produkten noch erwähnte Öl, das unter geeigneten Bedingungen (s. oben) in Krystallen vom Schmelzpunkt 145° zu erhalten ist, spaltet ebenfalls beim Erwärmen mit Bromwasserstoffsäure salpetrige Säure ab. Wie dasselbe etwa zu deuten ist, vermag ich vorläufig nicht zu sagen. —

Während die bisher angestellten Versuche mit der Brombase einen wesentlichen Unterschied von den Spaltprodukten vom Typus des Cinchotoxins nicht ergaben, musste ich bei einem Versuch, die Isonitrosoverbindung der Brombase darzustellen, ein gänzliches Versagen der bisher angewandten Methode konstatieren.

Den gleichen negativen Erfolg hatte ich, als ich versuchte, die Brombase durch Stehenlassen der in Chloroform suspendierten Base mit Jodmethyl zu methylieren. Dagegen findet eine Reaktion statt, wenn man die Componenten in eisessigsaurer Lösung auf einander wirken lässt, oder das bromwasserstoffsaure Salz der Brombase in alkoholischer Lösung $^1/_4$ Stunde lang mit Jodmethyl im Druckrohr auf 60° erhitzt. In beiden Fällen gelangt man schliesslich zu krystallisierten Produkten, von denen das in essigsaurer Lösung erhaltene fast farblose, jodhaltige Nadeln vom Schmelzpunkt 182° darstellt, während das aus dem bromwasserstoffsauren Salz erhaltene gelbrote Nadeln vom Schmelzpunkt 120° bildet. Aus Mangel an Material muss ich es aber offen lassen, ob dieselben, wie nicht unwahrscheinlich ist, thatsächlich einer Methylierung der Brombase ihre Entstehung verdanken, bezw. ob dieselben das Jod- resp. Brommethylat eines Methylderivates derselben sind.

Fassen wir nun zum Schluss die mit der Brombase angestellten Versuche noch einmal kurz zusammen, so ergibt sich, dass durch Einführung von Brom in das Cinchotoxin ein Körper entsteht, der im Grossen und Ganzen sich den übrigen bekannten Aufspaltungsprodukten der Chinaalkaloïde analog verhält sofern durch die

Einführbarkeit der Nitrosogruppe und wahrscheinlich auch von Methyl das Vorhandensein einer Imidogruppe in demselben gewährleistet zu sein scheint, während die Befähigung zur Bildung eines Hydrazons und einer Nitrosoisonitrosoverbindung die Anwesenheit einer Karbonylgruppe in demselben beweist. Unerklärt bleibt vorläufig noch, warum die Zusammensetzung des erhaltenen Bromproduktes nicht der Zusammensetzung des der Theorie nach zu erwartenden Cinchotoxindibromids entspricht. Immerhin ist es aber möglich, dass im Wesentlichen doch dieses Produkt in der erhaltenen Brombase vorliegt, und dass die abweichenden Analysenresultate lediglich darauf zurückzuführen sind, dass der Brombase noch ein anderes, etwa durch Anlagerung von Bromwasserstoff statt von Brom entstandenes Additionsprodukt beigemischt ist.